Aus der Universitäts-Kinderklinik, Hamburg
(Direktor: Prof. Dr. *Degkwitz*)

Ueber den Einfluß experimenteller Diphtherie-Vergiftung auf den Phosphorhaushalt im Blut

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Hansischen Universität in Hamburg

vorgelegt von

Harry Kassop
aus New York

Hamburg 1937

1. Berichterstatter: Doz. Dr. *Bamberger*
2. Berichterstatter: Prof. Dr. *Degkwitz*

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Hansischen Universität in Hamburg

Niemann & Moschinski, Hamburg 23, Kantstr. 18

Meiner lieben Mutter
in Dankbarkeit gewidmet.

Einleitung.

Es darf als sicher angenommen werden, daß das Diphtherie Toxin im menschlichen und im tierischen Organismus zu Störungen im Eiweiß-, Kohlehydrat- und Mineralstoffwechsel führt, die einerseits ebenso wie das klinische Krankheitsbild eine auffallende Ähnlichkeit mit akuter Nebennierenrindeschwäche haben, und die andererseits schwer genug sind, um die klinischen und pathologisch-anatomischen Folgen der Diphtherie - Toxinvergiftung wenigstens zum größten Teil zu erklären. Die bekanntesten und wichtigsten Erscheinungen sind Rest-N-Erhöhung im Blut, Hypochlorämie, sowie Störungen im Kohlehydrat - Stoffwechsel und im Wasserhaushalt. Daß diese Erscheinungen nicht etwa die Folge einer toxischen Nierenschädigung und damit einfach der Ausdruck einer Ausscheidungsinsuffizienz sind, ergibt sich klar aus der Tatsache, daß die Reststickstofferhöhung durch Cortidyn und Vitamin C beseitigt werden kann, und daß die sekretorische Fähigkeit der Niere bezüglich Stickstoff und Chlor auf Grund von Bilanzversuchen an Hunden als nicht geschädigt anzusprechen ist. Man darf deshalb wohl mit Recht annehmen, daß das Diphtherie-Toxin — vielleicht auf Umwegen über hormonale oder humorale Störungen — zu Schädigungen der Zellen führt, die je nach Empfindlichkeit des Organs und vielleicht auch entsprechend der Affinität des Toxins zuerst Stoffwechsel- und Funktionsstörungen hervorruft und schließlich die bekannten Bilder morphologischer Zerstörung produziert, die wir auf dem Obduktionstisch und im Mikroskop feststellen können, lange nachdem der eigentlich schädigende Krankheitsprozeß abgelaufen ist.

Aus diesem Grunde erscheint es zweckmäßig, mit der Methodik der Stoffwechseluntersuchungen das Problem der Diphtherie noch eingehender und weiter zu studieren. Da die von Bamberger aufgestellte Arbeitshypothese einen Zusammenhang zwischen der Diphtherie-Pathogenese und der Nebennierenrinden-Insuffizienz annahm, stand bisher im Mittelpunkt des Interesses der Chlorhaushalt. Es konnte tatsächlich wahrscheinlich gemacht werden, daß dem Chlorion eine zentrale Stellung im Krankheitsgeschehen der Diphtherie zukommt, da die Erhöhung des Rest-N. und die beträchtliche Störung im Wasserhaushalt ohne Zwang als Folge der Störung in der Chlor-Bilanz angesehen werden kann.

Aber schon die letzten Arbeiten von Bamberger und seinen Mitarbeitern zeigen, daß diese Störung nicht die einzige im Mineral-

bestand des Körpers ist. So konnte *Schultheiß* eine Senkung des Calcium- und Magnesiumspiegels während der akuten Diphtherie nachweisen und im engen Zusammenhang mit den anorganischen Bestandteilen des Körpers steht auch die von *Bamberger* und *Never* gefundene außerordentliche Verringerung des Kohlensäuregehalts im venösen Blut bei akuter experimenteller Diphtherie des Hundes.

Im Zusammenhang mit diesen Arbeiten ist nun versucht worden, ein weiteres wichtiges Glied des Mineralhaushalts, nämlich den Phosphorstoffwechsel, bei dieser Erkrankung näher zu studieren. Er ist ja für die Pathogenese der Diphtherie von besonderer Bedeutung, denn wir wissen einerseits, daß Phosphat in ionisierter und veresterter Form eine der wichtigsten stofflichen Grundlagen für den Kohlehydrat-Stoffwechsel darstellt und dürfen andererseits aus mehreren Befunden schließen, daß der Kohlehydrat-Stoffwechsel in der Entwicklung des diphtherischen Krankheitsbildes eine ganz besondere Rolle spielt:

Die Kohlehydrat-Assimilation ist bei der Diphtherie exquisit gestört, wie man aus dem Ablauf des Staubschen Versuches weiß. Außerdem darf es als sicher gelten, daß alle Arten von Muskeln im diphtheriekranken Organismus eine mehr oder weniger weitgehende funktionelle und sogar pathologisch-anatomisch nachweisbare morphologische Schädigungen erleiden.

Für den Herzmuskel sind diese Dinge lange bekannt. Auch die Schädigung der willkürlichen Muskulatur bei diphtherischer Frühlähmung ist eine Erfahrung älteren Datums und in der letzten Zeit konnten von *Bamberger* und *Never*, sowie von *Bamberger* und *Moll* Schädigungen der glatten Muskulatur z. B. des Darmes und der Irismuskeln mit ziemlicher Sicherheit nachgewiesen werden.

Die Rolle des Phosphors bei der Muskelaktion ist seit den Arbeiten von *Embden, Meyerhoff* und *Lohmann* als besonders wichtig erkannt worden, und es ist so gut wie sicher, daß künftige Untersuchungen noch weitere Beiträge zu dieser Tatsache liefern werden. Es soll hier nur kurz auf diese Dinge eingegangen werden. Schon der erste chemisch faßbare Prozeß, der mit der Muskelkontraktion im Zusammenhang steht, ist die Spaltung der Adenosinphosphorsäure. Diese führt zu einer Spaltung der Kreatin-Phosphorsäure und dann wird der Abbau des Glykogens in Gang gesetzt, der wieder über mehrere Stufen regelmäßig phosphorylierte Zwischenprodukte aufweist, z. B. die Hexose-Phosphorsäure-Ester, die Phosphobrenztraubensäure, Phosphoglyzerinsäure u. a. m. Das nebenstehende Schema (Fig. I) zeigt ungefähr den Ablauf und die Zusammenhänge der einzelnen Reaktionen und gewährt auch einen Einblick in die Funktionen des Phosphorsäureesters bei diesen Synthesen und Spaltungen.

Aus diesem Grund erscheint die Rolle des Phosphors bei der Diphtherie wichtig genug, um einmal eines sorgfältigen Studiums gewürdigt zu werden. Es ist klar, daß dieser Plan eine Reihe von sehr verschiedenartigen Untersuchungen erfordert. Man kann einmal

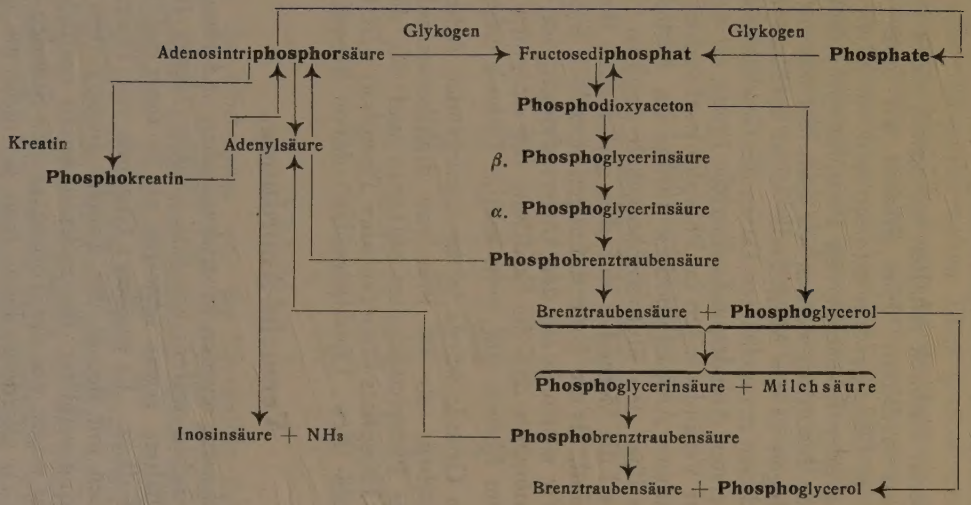

Glykogen
Glykogen
Adenosintriphosphorsäure
Fructosediphosphat
Phosphate
Phosphodioxyaceton
Kreatin
Adenylsäure
β. Phosphoglycerinsäure
Phosphokreatin
α. Phosphoglycerinsäure
Phosphobrenztraubensäure
Brenztraubensäure + Phosphoglycerol
Phosphoglycerinsäure + Milchsäure
Inosinsäure + NH3
Phosphobrenztraubensäure
Brenztraubensäure + Phosphoglycerol

Fig. I

die Phosphorbilanz überhaupt studieren, indem Einfuhr und Ausfuhr des anorganischen Phosphors untersucht werden und aus dem Ausfall des Versuches, etwa aus einer überschießenden Ausfuhr auf einen Verlust an anorganischen oder auf erhöhte Spaltung des organischen Phosphors zu schließen. Dieses Vorgehen wird natürlich nur bedingt Schlüsse auf die Vorgänge im Organismus, vor allem auf die uns interessierenden Zusammenhänge mit der Muskelaktion gestatten.

Etwas besseren Einblick erhalten wir schon, wenn wir die Verhältnisse im Blut studieren. Hier können wir unter Umständen Verschiebungen im Gleichgewicht erfassen und vor allem überstürzte Ausschwemmung oder Retention von Phosphorverbindungen in den Zellen erkennen. Natürlich werden wir auch hier nur ein Spiegelbild von den Vorgängen in der Muskelzelle selbst erhalten und müssen versuchen, aus diesen mangelhaften Daten die Geschehnisse zu rekonstruieren. Als ersten Anhaltspunkt über die Frage, ob bei der Diphtherie überhaupt Veränderungen im Phosphorstoffwechsel vorhanden sind, ob also unsere Arbeitshypothese richtig ist, erscheinen jedoch Untersuchungen über den Blutphosphorgehalt dankbar. Schon aus dem Grunde, weil die Methoden einfacher und deshalb ihre Resultate einwandfreier sind, als die Untersuchungen derselben Substanzen im Muskelbrei. Wir wissen ja aus den Untersuchungen von *Meyerhoff*, *Embden* und *Lohmann*, daß die Erfassung der einzelnen Fraktionen des Phosphats im Muskel eine recht subtile Technik erfordert.

Aus diesem Grunde wurde in der vorliegenden Arbeit versucht, einmal nachzusehen, ob im Blut von diphtheriekranken Tieren Änderungen des Phosphatgehaltes auftreten und wie die einzelnen Fraktionen des Phosphats (anorganischer Phosphor, veresterter Phosphor und Eiweiß- bzw. Lipoidphosphor) davon betroffen werden.

Versuchs-Anordnung.

Als Versuchstiere wurden Meerschweinchen und Hunde benutzt. Die Meerschweinchen waren, um eine größere Menge Blut für die Analyse zu erhalten, etwas schwerer als es sonst bei Diphtherie-Versuchen der Fall ist. Es wurden 2 Gruppen von Tieren angesetzt, die einen wurden mit der in der Tabelle angegebenen Menge des Diphtherie-Toxins vergiftet, die anderen waren normale Kontrolltiere. Alle Tiere waren vor der Tötung 14—20 Stunden ohne Futter (siehe Tabelle 1), allerdings kann man sie nicht als nüchtern im strengen Sinne bezeichnen, da ja der Darm, wie stets bei Pflanzen-Fressern, nach dieser Zeit noch immer gefüllt ist. Die Tiere wurden durch Nackenschlag betäubt und dann wurde die Carotis mit einem raschen Scherenschlag durchschnitten. Das ausfließende Blut wurde in einem Meßzylinder aufgefangen, der soviel destilliertes Wasser enthielt, daß das Blut sofort haemolysiert wurde. Es wurde unter stetigem Umrühren eine bestimmte Menge Blut einlaufen lassen,

dann wurde mit destilliertem Wasser soweit aufgefüllt, daß das Blut im Verhältnis 1 : 4 verdünnt wurde.

Die Vergiftung der Tiere mit Diphtherie-Toxin erfolgte durch intramuskuläre Injektionen eines 100fach verdünnten Toxins, dessen D. l. m. 2 mg betrug. Vor der Injektion waren die Tiere, die mit gemischtem Futter ernährt waren, 14 Stunden nüchtern, dann wurde ihr Körpergewicht festgestellt und die nötige Menge Toxin injiziert.

Wenn die diphtheriekranken Tiere getötet wurden, waren sie alle schon abnorm ruhig, die Augen waren eingesunken. Temperaturmessungen bei zweien ergaben Untertemperaturen (zwischen 34,5 ° und 36,0 ° im Vergleich zu 37 ° und 38 ° bei Normaltieren). Weitere Untersuchungen konnten nicht gemacht werden, weil die Quecksilberskala nicht ausreichte. Ich habe in keinem Fall gewartet bis die Tiere ataktisch wurden. Nach meiner Dosierung konnten sie etwa 60 Stunden leben.

Meerschweine.

Erhaltene Blutmengen

cc.

Normal		Di.	
16	1.	5.5	1.
20	2.	4.5	2.
27	3.	6.0	3.
15	4.	10.0	4.
18	5.	6.0	5.
22	6.	9.0	6.
20	7.	8.5	7.
15	8.	9.5	8.
9	9.	7.0	9.
12	10.	7.0	10.
		8.0	11.

Tabelle 3

Bei der Obduktion war die Brusthöhle bei den vergifteten Tieren in jedem Fall mit einer serösen Flüssigkeit gefüllt und die Lunge von mehreren hämorrhagischen Infiltraten durchsetzt (besonders der rechte Oberlappen). In keinem Fall war ein ganzer Lappen angegriffen. Das Herz war schlaff. Daß der Kreislauf geschädigt war, kann man aus Tabelle 3 ersehen. Hier habe ich die Blutmenge in cc zusammengestellt, die ich von den normalen und von den vergifteten Tieren bekommen hatte. Hieraus kann man den erniedrigten Blutdruck bei den Diphtherie-Tieren ersehen, obwohl sie im Durchschnitt ein etwas höheres Körpergewicht hatten als die Normalen.

Im Abdomen fand ich ein etwas blutreiches Peritoneum. Darmbewegungen waren noch vorhanden und der ganze Traktus enthielt noch Inhalt. Die Blase war immer prall gefüllt. An der Milz konnte

ich nichts Krankhaftes sehen. Aszites war nie vorhanden. Ausgedehnte Nekrosen fanden sich in verschiedenen Muskeln, besonders an der Injektionsstelle und an der Bauchmuskulatur, Nebennieren übermäßig durchblutet, Nieren blaß und anscheinend vergrößert.

Bei einem Tier, das innerhalb weniger Minuten starb (35 Stunden nach Vergiftung) fand ich einen mächtig geblähten Magen, der fast den ganzen Oberbauch ausfüllte, und einen leeren kollabierten Darm. An dem Pylorus befand sich ein starker Muskelring, der das Lumen eng umschloß. Dem Tode gingen strahliges Erbrechen und Krämpfe voraus. Ich habe schnell noch versucht, Blut zur Analyse zu bekommen, aber es war schon zu spät. Sonst waren alle oben genannten Organveränderungen vorhanden. Die Milz aber war vergrößert.

Die Sektionen bei den gesunden Tieren, die ich ebenfalls gleich nach dem Tode vorgenommen habe, ergaben keinen pathologischen Befund.

Bei den Hunden wurde folgendermaßen vorgegangen: Große kräftige Tiere wurden auf Standardkost gesetzt und waren jedesmal vor der Blutentnahme, die gewöhnlich aus der Vena saphena erfolgte, 20 Stunden nüchtern. Nachdem die Konstanz des Phosphorspiegels beim gesunden Tier an mehreren Tagen hintereinander festgestellt war, wurde es jeweils mit der in der Tabelle angegebenen Menge des Toxins (1 : 10 verdünnt) durch intramuskuläre Injektion in den rechten Oberschenkel vergiftet. Im Laufe der Erkrankung wurde nun der Gehalt der einzelnen Phosphat-Fraktionen im venösen Blut fortlaufend bestimmt. Solange genügender Druck vorhanden war, wurde das Blut ebenfalls aus der Vena saphena genommen, später aus der Vena femoralis und schließlich durch Punktion des Herzens. Die Tiere fraßen während der Vergiftung fast nichts.

Im Folgenden werden Krankheitsverlauf und Obduktionsprotokolle im einzelnen kurz wiedergegeben.

1. Pienchen. ♀, 17,5 kg.

Am 28. 1. um 14 Uhr wurden 0,7 ccm = 70 mg Toxin intramuskulär gespritzt. Am 29. 1., bei der 1. Entnahme, ist das Befinden des Tieres gut. Keine Anzeichen einer Vergiftung. Blut läßt sich gut mit Flügelkanüle der linken Vena saphena entnehmen.

Am 30. 1. bei der 1. Entnahme ist das Tier sehr ruhig, hat nichts gefressen. Fell und Augen ohne Glanz. Blutentnahme aus linker Vena femoralis, schlechter Blutdruck.

Tier ist 52 Stunden nach Vergiftung gestorben.

Sektionsbefund:

Alle Organe verhältnismäßig blaß. Außer Herz und Injektionsstelle keine Besonderheiten. Der linke Ventrikel ist stark dilatiert. Man sieht keine Schwielenbildung. An Injektionsstelle starke Nekrosen.

2. Teddy. ♂, 32,5 kg.

Am 1. 2. um 13 Uhr wurden 1,3 ccm = 130 mg Toxin 1 : 10 intramuskulär gespritzt. Ferner wurden für Quellungsuntersuchungen ca. 10 g Musc. Sartorius in Lokalanästhesie exstirpiert.

Am 2. 2. ist Tier sehr ruhig; frißt nicht, säuft etwas Wasser. Am 3. 2. ist Befinden schlecht. Tier kann noch laufen. Erbrechen. Das ungestaute venöse Blut ziemlich hellrot. Blutdruck noch so, daß man mit Flügelkanüle aus Vena saphena entnehmen kann. Serum stark gelbrot verfärbt.

Bei der 2. Entnahme ist Tier völlig teilnahmslos. Blut aus Vena saphena wird heller. Serum stärker gelbrot gefärbt.

Bei der 3. Entnahme ist Hund sehr apathisch. Blut hellrot. Serum noch stärker gelbrot gefärbt. Blut kann noch aus stark kollabierter Vena saphena entnommen werden.

Um 20½ Uhr bei versuchter Herzpunktion ist Blut in die Brusthöhle gelaufen. Exitus.

Sektionsbefund:

Lungen o. B.

Herzkammern erweitert. Keine Blutungen im Endokard.

Stauungsleber. Nieren dunkelblaurot verfärbt.

Nebennieren o. B.

Beim Magen im mittleren Fundusteil die Magenschleimhaut dunkelrot verfärbt. Dünndarm ziemlich frei von Blutungen, besonders im oberen Teil. Im Dickdarm reichlich Blutungen.

An Injektionsstelle starke Hämorrhagien und subkutanes Oedem.

3. Senta. ♀, 16 kg.

Am 4. 2. um 11½ Uhr wurden 0,64 ccm = 64 mg Toxin 1 : 10 intramuskulär gespritzt.

Am 26. 1. bei Blutentnahme aus rechter Vena saphena ist Tier ruhig.

Am 5. 2. ist Befinden relativ gut. Schnauze kalt. Tier frißt seit heute nicht mehr. Blutentnahme aus linker Vena saphena. Blut etwas heller als normal.

Am 6. 2. ist Hund sehr apathisch. Blutentnahme durch Herzpunktion. 45½ Stunden nach Vergiftung Exitus durch Nackenschlag.

Sektionsbefund:

Starke Erweiterung beider Herzkammern. Ausgedehnte Endokardblutungen, besonders in linker Ausflußbahn. Geringere auch in linker Kammer. An Injektionsstelle starkes Oedem des Unterhautgewebes. Blutungen in oberen Muskelfasern und im Gewebe selbst. Haselnußgroße, trübe, etwas hellere Stelle, umgeben von düsterrotem 3 mm breitem Rand.

Magenschleimhaut fein rötlich gefleckt. Darüber einige kaffeesatzbraune stecknadelkopfgroße Flecke von Magenschleim.

4. Hektor. ♂, 37,4 kg.

Am 4. 2. wurde für Quellungsversuche, NaCl- und Glykogen-Bestimmungen im Muskel ca. 10 g Musc. sartorius und quadriceps unter M.-Aethernarkose exstirpiert.

Am 7. 2. wurden um 12 Uhr 1,5 ccm = 150 mg Toxin 1 : 10 intramuskulär gespritzt. Starkes Oedem des linken Hinterbeines.

Am 8. 2. ist Befinden des Hundes relativ gut. Hund hat gut gefressen. Bei Blutentnahme guter Abfluß. Serum von normaler Farbe.

Am 9. 2. ist Befinden relativ gut. Das linke Bein stärker geschwollen als gestern. Schnauze feucht und kalt. Bei Blutentnahme aus rechter Vena saphena hellrotes Blut. Entnahme mit Flügelkanüle, guter Abfluß.

Bei 2. Entnahme zeigt Tier keine Änderung gegen Morgen. Blutentnahme aus rechter Vena saphena. Blut hellrot. Serum rotgelblich. Guter Abfluß durch Flügelkanüle.

Bei der 3. Entnahme sind Gefäße stark kollabiert. Blutentnahme aus rechter Vena saphena. Blut hellrot und tropft sehr langsam aus Flügelkanüle. Gang des Tieres taumelnd. Tier knickt beim Gehen mit Vorder- und Hinter füßen ein. Teilweise große, tiefe Atmung. Gerinnungszeit des Blutes stark herabgesetzt. Serum gelbrot.

Am 10. 2. liegt Tier auf der Seite, hat Beine von sich gestreckt. Aus Mund fließt blutig-seröser Speichel. Blut durch Herzpunktion gewonnen. Blut gerinnt sehr schlecht. Serum rotgelb. Bei Herzpunktion Exitus.

Sektionsbefund:

Blutungen im großen Netz, den Gefäßen entlang. Auf Serosa des ganzen Dünndarms sehr viele stecknadelkopfgroße, strichförmige Blutungen. Mesenterium wie großes Netz von Blutungen durchsetzt.

An Vorderwand des Magens einige kleine Blutungen wie am Dünndarm. Größere Blutung an hinterer Bauchwand. Rechts in Gegend Musc. psoas taubeneigroße, derbe, schwarzrot gefärbte Gewebemasse, voraussichtlich hämorrhagischer Lymphknoten. Gruppenweise zusammenstehende Blutungen bis Linsengröße im Fettgewebe zwischen Thoraxmuskulatur.

Lungen o. B.

Dicht stehende Blutungen im Herzbeutelfettgewebe. An Epikard beider Herzkammern eine Reihe linsengroßer Blutungen. Rechts zahlreicher als links. Rechte Kammer sehr erweitert. Die Ausflußbahn ist ballonförmig ausgebuchtet. Im Endokard der linken Kammer und des Vorhofes eine Reihe bis fingernagelgroßer Blutungen. Im linken Vorhof Blutungen wie rechts. In der ganzen Ausflußbahn kleinere fleckenförmige Blutungen. Ganz leichte Erweiterung der linken Kammer. Goldgelbe Färbung der Arterieninnenhaut Herzmuskel auf Flachschnitten unauffällig.

Die äußere Hälfte der Nebennierenrinde recht gleichmäßig durchsetzt von braunroten Blutflecken in teilweise zusammenhängender Schicht. Außenzone der Nierenrinde trüber und dunkler rötlich als gewöhnlich. Rechte Nebenniere wie links.

An Leber ausgesprochene Stauungszeichnung auf Oberfläche und Schnitt. Lebergewebe von hellgelblich-bräunlicher Farbe.

Im Magenantrum leicht kaffeesatzähnlicher Inhalt. Im Fundus von mehr blutiger Beschaffenheit. Magenfalten im mittleren Drittel des Magens im Bereich der Fundusschleimhaut sind etwas geschwollen, prall und von gleichmäßig düsterroter Farbe.

In der Duodenalschleimhaut viele kleinfleckige Blutungen. Blasengalle dünnflüssig, von schwarzgrüner Farbe. Dünndarm ist voll von breiigen Blutmassen.

An Innenseite des rechten Oberschenkels Oedem des Gewebes zwischen Muskeln und grobfleckige Blutungen in Muskulatur. An der Außenseite nehmen Blutungen in Muskulatur an Ausdehnung zu.

Im äußeren Teil des Quadriceps eine auf Schnitt 9 : 3 messende, hellere, trübgelbliche, graurote Fläche, umgeben von 1/2 cm breitem, schwarzrotem Rand.

5. Darius. ♂, 23,5 kg.

Am 15. 2. wurden 0,94 ccm = 94 mg Toxin 1 : 10 intramuskulär gespritzt.

Am 17. 2. war das Blut hellrot. Schlechter Blutdruck. Tier hat nicht gefressen. Liegt zusammengekauert im Käfig. Hund verhältnismäßig sehr schlapp.

Bei der 2. Entnahme ist Hund sehr apathisch. Fällt hin. Blutentnahme aus Vena femoralis links.

Bei der 3. Entnahme große Atmung. Herzpunktion. Exitus.

Sektionsbefund:

Nebennierenrinde etwas rötlich gefleckt. Mark o. B.
Stauungsleber.
Lungen o. B.

Beide Herzkammern stark erweitert, besonders rechts. Im Endokard der linken Kammer großfleckige, vielfach fleckenhafte Blutungen, besonders in der Ausflußbahn und an den Papillarmuskeln. Das Myokard von sehr schlaffer Konsistenz. Schnittfläche etwas trüb graurot. Innenseite der großen Arterien hellblaß-zitronengelb gefärbt.

Stauungsniere.

Geringe blaßgraurote Verfärbung der Magenschleimhaut. Diffuse Hyperämie der Darmschleimhaut, stellenweise strichförmige Schleimhautblutungen.

An der Injektionsstelle Blutungen im Unterhaut- und Muskelgewebe.

Methodische Vorbemerkung.

Es wurde der gesamte Phosphor des Blutes bestimmt, ferner der Gehalt an anorganischem und an „säurelöslichem" Phosphor. Die Analyse wurde nach der Methode von *Embden* in der Modifikation von *Myrbäck* und *Roche* durchgeführt*. Sie leistet bei sorgfältiger Handhabung außerordentlich viel. Die Analysen einer Standardlösung zeigten im Durchschnitt nur eine Schwankung von etwa 2—3%. Auch die Doppelanalysen meiner Blutproben beweisen die Genauigkeit der Methode. Ich habe prinzipiell Doppelbestimmungen ausgeführt, die in der Tabelle angegebenen Werte sind die daraus berechneten Mittelwerte. Die Unterschiede der Doppelanalysen untereinander waren im Durchschnitt 0,02 mg%. Um sicher zu gehen, daß diese Resultate nicht durch unkontrollierbare Fehler bei der Analyse gefälscht würden, habe ich bei der Analyse jeder Blutprobe prinzipiell eine Kontrollanalyse der Stanard-Phosphor-Lösung mit bekantnem Phosphorgehalt mitlaufen lassen. Die Blutproben wurden selbstverständlich sofort verarbeitet.

Die Deutung der Phosphat-Fraktionen bereitet einige Schwierigkeiten. Der anorganische Phosphor, der nach dieser Methode bestimmt wird, dürfte wohl mit ziemlicher Sicherheit dem Gehalt an Phosphat-Ionen entsprechen. Eindeutig ist auch der des „Gesamt-Phosphor", jedoch ist nicht ganz klar, was unter „säurelöslichem Phosphor" zu verstehen ist. Es darf angenommen werden, daß bei der Fällung mit Trichloressigsäure, Lipoid-Phosphor und der im Eiweiß-Molekül gebundene Phosphor ausgefällt wird. Zur Bestimmung gelangen daher der anorganische Phosphor und alles, was in niedrig molekularen organischen Verbindungen esterartig gebunden ist, z. B. Kreatin-Phosphor-Säure, Hexose-Phosphor-Säure usw. Im Folgenden wird als „Ester-Phosphor" die Menge des „säurelöslichen Phosphor", vermindert um die des „anorganischen Phosphor", bezeichnet, als Eiweiß-Phosphor die Menge des „Gesamt-Phosphor", vermindert um die des „säurelöslichen Phosphor".

*) Rona und Kleinmann, Prakt. d. physiol. Chemie, Bd. II. Verlag Springer, 1931.

Ergebnisse.

Es sollen zuerst die Ergebnisse der Untersuchungen der Meerschweinchen wiedergegeben werden. Vorausgeschickt sei, daß die Werte bei den Normaltieren ziemlichen Schwankungen unterliegen. So schwankt der anorganische Phosphor zwischen 2,4 und 5,9 mg%. Ähnlich, wenn auch prozentual nicht so stark, sind die Differenzen in den übrigen Fraktionen. Es konnte nicht entschieden werden, woher sie kommen. Fütterung und Haltung der Tiere sowie Einflüsse der Jahreszeit könnten hier in Betracht kommen, sicher scheint jedenfalls, daß Aufregung den Phosphatspiegel stark erhöht.

In Tabelle 1 A sind die Ergebnisse zusammengefaßt und am Schluß das Mittel aus den 10 Versuchen genommen. Diesen sind die Werte bei Di-kranken Tieren gegenübergestellt (Tab. 2 A). Auch hier finden wir Schwankungen von 6—12 mg% beim anorganischen Phosphor und ähnliche, aber nicht so starke auch bei den übrigen Fraktionen (z. B. Gesamt-Phosphor 56—67 mg%). Trotz dieser individuellen Verschiedenheiten kann man ohne weiteres feststellen, daß sämtliche Bestandteile des Blutphosphors bei der Di erhöht sind. Der anorganische steigt um mehr als das Doppelte. Die niedrigsten Werte bei Di-kranken Tieren (7,5 mg%) liegen höher als die höchsten bei den Normaltieren (5,9 mg%). Auch der Ester-Phosphor zeigt eine deutliche Steigerung, die ebenfalls weit größer ist als die Schwankungen innerhalb der Gruppen. Das gleiche gilt für den Eiweiß-Phosphor.

Wenn wir die Verteilung der Phosphor-Fraktionen in Prozent des Gesamt-Phosphor betrachten (Tab. 1 B und 2 B), so fällt vor allem auf, daß die individuellen Schwankungen weit geringer sind, sowohl bei gesunden als auch bei kranken Tieren, als in Tab. 1 A und 2 A, wo die absoluten Zahlen der Phosphorbestandteile angegeben sind; z. B. ist, nach der Gauß'schen Methode berechnet, der mittlere Fehler beim anorganischen Phosphat in Tab. 1 A $\pm 0{,}1$ bei 4,0 mg%, in Tab. 1 B dagegen nur $\pm 0{,}2$ bei 12%. Das bedeutet, daß bei individuellen Schwankungen im Phosphatspiegel alle Fraktionen in ungefähr gleichem Maße betroffen werden. Dagegen ersieht man aus Tab. 2 B deutlich, daß bei der Diphtherie anorganischer Phosphor und Eiweißphosphor sich prozentual auf Kosten des Ester-Phosphor stark vermehrt haben. Hier wird also im Gegensatz zu dem bei den individuellen Schwankungen herrschenden Gesetzen die Konstanz des gegenseitigen Mengenverhältnisses der 3 Phosphoranteile nicht gewahrt.

Es ist also aus den Verschiebungen im Blut-Phosphor tatsächlich auf eine Änderung im Phosphorhaushalt zu schließen, und die nächste Frage ist: Wie sind diese Befunde zu erklären und welche Bedeutung für die Pathogenese der Di-Erkrankung haben sie? Für die Beantwortung scheinen mir die vorliegenden Ergebnisse nicht auszureichen, weil sie nur ein Augenblicksbild in der Blutzusammensetzung darstellen, und deshalb habe ich noch Untersuchungen an-

gestellt, bei denen die Veränderungen im Phosphorgehalt im ganzen Verlauf der Erkrankung studiert wurden. Da sich bei Meerschweinchen eine öftere Blutentnahme verbietet, wurden die Untersuchungen am Hund vorgenommen. Über die Versuchsanordnung unterrichten die Angaben auf Seite 9ff. Die Resultate sind in Tab. 4—10 und Fig. 2—8 zu sehen.

Es zeigt sich auch beim Hund, daß zwar individuelle Schwankungen im Phosphatgehalt aller 3 Fraktionen vorhanden sind und daß die Aufregung der Tiere bei oder vor der Blutentnahme hierbei eine wichtige Rolle spielt. So hat z. B. Hund Pienchen, der außerordentlich erregbar war, schon in gesunden Tagen ziemlich Schwankungen gezeigt, während Senta, die besonders ruhig war, recht konstante Phosphorzahlen aufwies. Aber ebenso wie beim Meerschweinchen wird das gegenseitige Verhältnis der 3 Fraktionen untereinander durch diese individuelle Streuung wenig berührt. Auch können diese Schwankungen gegenüber den Befunden auf dem Höhepunkt der Erkrankung wegen ihrer Geringfügigkeit vernachlässigt werden.

Der wichtigste Befund ist die Bestätigung der beim Pflanzenfresser gewonnenen Ergebnisse, daß nämlich gegen Ende der Di-Erkrankung ein außerordentlicher Anstieg der Phosphorbestandteile im Blut anzutreffen ist. Er betrifft vor allem den anorganischen Phosphor, aber auch der Eiweißphosphor wird erhöht, während der Esterphosphor keine wesentlichen Schwankungen zeigt. Die folgende Tabelle gibt noch einmal eine kurze Übersicht über die Verteilung der Fraktionen beim gesunden und kranken Tier.

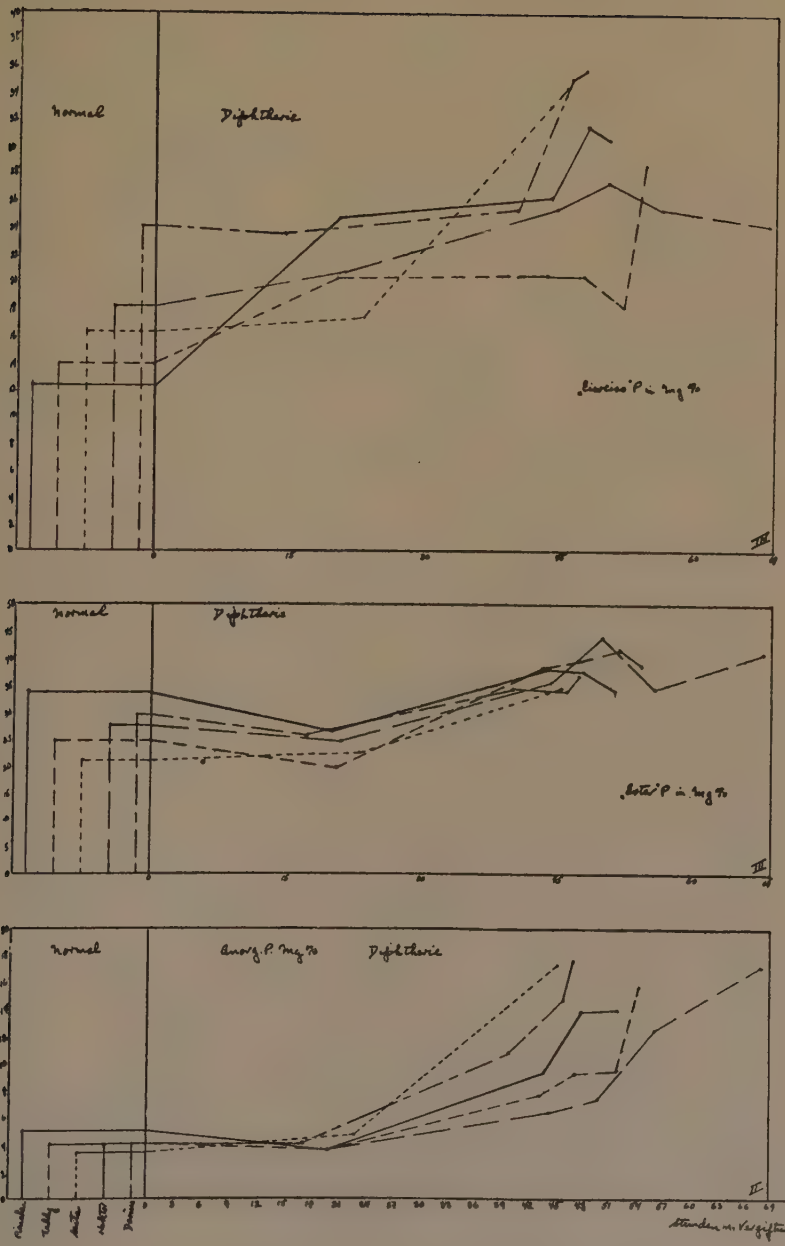
Das Verhältnis:

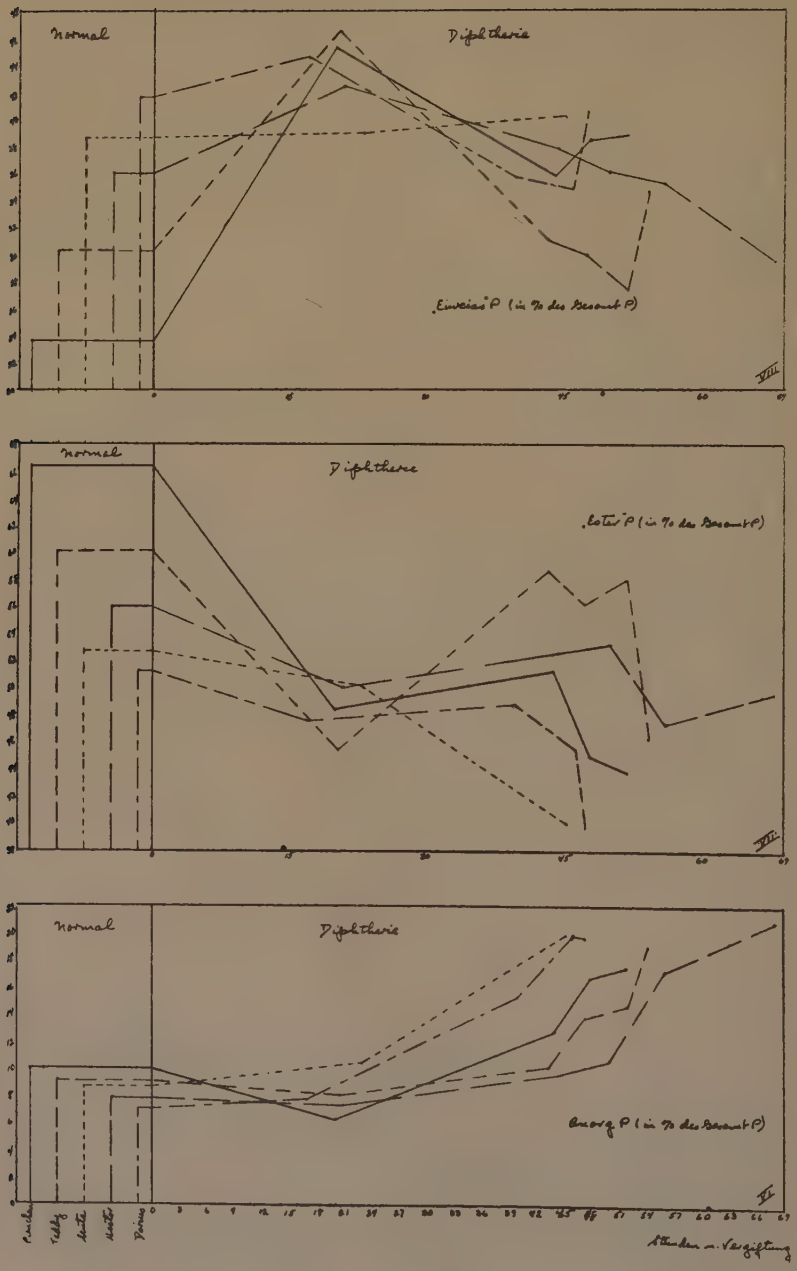
	anorg. P	:	Ester-P	:	Eiweiß-P	:	Ges.-P ist:
bei Meerschweinchen:							
normal	12	:	66	:	22	:	100
Di-krank . . .	16	:	57	:	26	:	99
bei Hunden:							
normal	9	:	58	:	33	:	100
Di-krank . . .	17	:	50	:	33	:	100

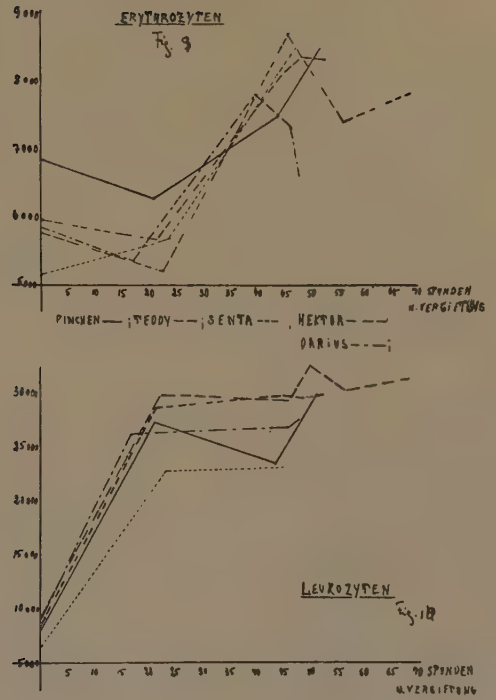
Der anorganische Phosphor steigt am stärksten an und der Ester-Phosphor zeigt ein relatives Absinken.

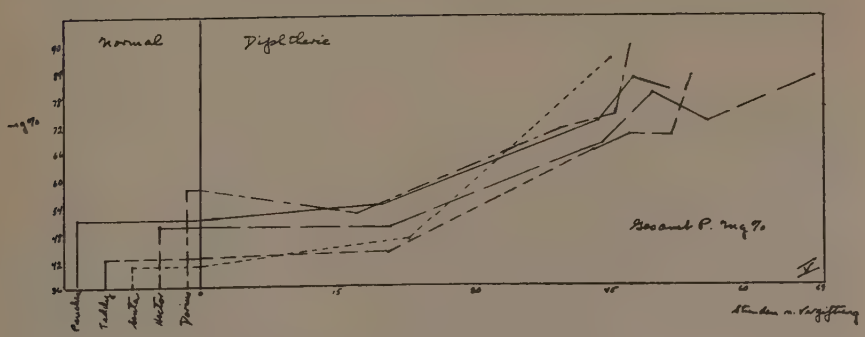
Wenn wir in Fig. IV den zeitlichen Verlauf verfolgen, so findet sich 20 Stunden nach der Vergiftung eine mäßige Steigerung im Eiweiß-Phosphor, die beiden anderen Fraktionen zeigen zu diesem Zeitpunkt keine Änderung oder wie beim Ester-Phosphor eine geringe Tendenz zum Absinken. Erst im letzten Stadium ist ein plötzliches rapides Ansteigen im Eiweiß-Phosphor, vor allem aber im anorganischen zu bemerken.

Für die zunächst wichtige Frage nach der Herkunft gibt es zwei Beantwortungsmöglichkeiten: 1. es kann sich die Zusammensetzung


normal
Diphtherie
anorg. P in mg %
III
normal
Diphtherie
gesamt P in mg %
III
normal
anorg. P mg %
Diphtherie
%
II
Stunden nach Vergiftung


Normal
Diphtherie
Einzelne P (in % des Gesamt P)
VIII
Normal
Diphtherie
Total P (in % des Gesamt P)
VII
Normal
Diphtherie
Durchschn. P (in % des Gesamt P)
V
- % des Gesamt P
Aufnahme
Tubag
Beginn
Ende
Serum
Stunden n. Vergiftung


ERYTHROZYTEN
Fig. 9
PINCHEN
TEDDY
SENTA
HEKTOR
DARIUS
LEUKOZYTEN
Fig. 10


normal
Diphtherie

des Blutes überhaupt geändert haben. Tatsächlich hat *Paulsen* bei der Di des Hundes eine deutliche relative Vermehrung aller zelligen Bestandteile feststellen können, und man könnte von vornherein annehmen, daß dadurch auch die Steigerung des Phosphorgehaltes erklärt würde. Dagegen spricht jedoch folgende Überlegung: Aus der Fig. 9 und 10 ist ersichtlich, daß die Erythrozyten im Verlauf der Erkrankung um etwa 30% ansteigen. Der Gesamtphosphor steigt jedoch weit mehr an (ca. 50%). Wenn auch Angaben über den Gesamtphosphorgehalt der roten und weißen Blutkörperchen beim Hund fehlen, so darf doch angenommen werden, daß eine so starke Steigerung des Phosphors im Gesamtblut nicht allein durch die Vermehrung der zelligen Elemente erklärt werden kann. Noch ein weiterer Gegenbeweis ist hier anzuführen: Wir wissen, daß das anorganische Phosphat im Serum des Hundes normaliter 3—4 mg% beträgt (Pollak), im Gesamtblut nach meinen Untersuchungen 3—5 mg%. Die zelligen Bestandteile enthalten also etwas mehr anorganischen P. als das Serum. Wenn wir nun finden, daß in den letzten Stadien der anorganische Phosphor des Gesamtblutes auf das Vier- bis Fünffache der Norm angestiegen ist, während die zelligen Bestandteile nur um etwa 30% zugenommen haben, so darf daraus mit Recht geschlossen werden, daß der Gang des Blutphosphors nicht allein von dem Gehalt an Blutkörperchen abhängt.

Wir dürfen also wohl mit Recht annehmen, daß die Steigerung des Gesamtphosphors im Blut wenigstens zum Teil auf eine andere Ursache zurückzuführen ist, und dafür kann m. E. nur eine Ausschwemmung aus den fixen Zellen in die Blutflüssigkeit verantwortlich gemacht werden. Ich habe den Urin von zwei Hunden im Laufe der Erkrankung mehrmals untersucht und konnte feststellen, daß im Sediment regelmäßig große Mengen von Tripelphosphat vorhanden waren. Diese Beobachtung stützt die Annahme, daß ein ständiger Phosphorverlust im Körper stattfindet, der in den Zellen seinen Ursprung nimmt und durch Ausschwemmung im Urin beendet wird. Ein sicheres Urteil darüber kann allerdings erst eine sorgfältige Phosphorbilanzstudie bringen.

Wenden wir uns noch einmal zu Fig. 2 bis 8, so ist auf folgende Erscheinung hinzuweisen: Der konstanteste Befund im letzten Stadium der Erkrankung ist, soweit es den Phosphor betrifft, die Steigerung des i o n i s i e r t e n Anteils. Wir finden regelmäßig eine Erhöhung um 400 bis 500 % und zwar n u r im letzten Stadium. Der E i w e i ß - P h o s p h o r zeigt zwar ebenfalls eine leichte Steigerung, aber sie ist 1. unabhängig von der Schwere des Allgemeinzustandes, denn sie ist bei einigen Tieren schon nach 20 Stunden vorhanden, und 2. auch am Ende nicht immer pathologisch hoch. So ist der Wert von Teddy und Hektor dicht vor dem Tod nicht höher als bei Darius in gesunden Tagen. Der Ester-Phosphor ist überhaupt fast immer konstant. Wir dürfen deshalb für die Entwicklung des Krankheitsbildes dem anorganischen Phosphor wohl die Hauptrolle zuschreiben.

Über das Verhältnis der einzelnen Phosphor-Fraktionen zueinander und ihre inneren Zusammenhänge sind in letzter Zeit aus der Freudenbergschen Schule einige wichtige Beiträge geliefert worden. Freudenberg nahm an, daß der Ester-Phosphor im Blut aus den Kernen der roten Blutkörperchen stammt. Außerdem konnte er nachweisen, daß die Menge des anorganischen Phosphors im umgekehrten Verhältnis zu der des Ester-Phosphors stand. Es darf nach seinen Untersuchungen als sicher gelten, daß die in den Erythrozyten enthaltenen Phosphatasen unter bestimmten Bedingungen aus den Phosphor-Säure-Estern anorganischen Phosphor abspalten. Bei Erhöhung der Kohlensäurekonzentration im Blut wandert Phosphat aus den Erythrozyten nach dem Plasma aus, zugleich entfalten die Phosphatasen ihre Wirksamkeit. Die Folge ist ein Absinken der Ester-Phosphor-Säure und ein Ansteigen der anorganischen Phosphorsäure im Gesamtblut. Eine ähnliche Wirkung kann die Milchsäure ausüben. Wichtig ist in beiden Fällen, daß das pH Werte zwischen 7,1 und 7,3 beträgt.

Auf den ersten Blick könnte es scheinen, als ob bei der Di.-Vergiftung eine erhöhte Spaltung der Phosphor-Säure-Ester stattfindet. Aus folgenden Gründen muß aber die Annahme abgelehnt werden, daß dieser Vorgang allein für die Steigerung des anorganischen Phosphor maßgebend ist: Bei den Freudenbergschen Untersuchungen ist direkte umgekehrte Proportionalität bei den Bewegungen des anorganischen und des Ester-Phosphors vorhanden: Alles was in absoluter Menge in 100 ccm Blut an Ester-Phosphor verschwindet, taucht als anorganischer Phosphor wieder auf. In unserem Fall bleibt dagegen die absolute Menge des Ester-Phosphor konstant und nur das Verhältnis von anorganischem zu Ester-Phosphor verschiebt sich in ähnlichem Sinn wie bei Freudenberg. Zudem müßte erst noch untersucht werden, ob die von Freudenberg im menschlichen Blut in vitro gefundenen Verhältnisse auch beim Hund in vivo vorhanden sind. Und nicht zuletzt muß bedacht werden, daß nach Freudenberg eine Steigerung des anorganischen Phosphor geradezu die Ursache für eine Resynthetisierung von Ester-Phosphor aus Phophat-Ionen ist.

Wir dürfen also annehmen, daß die Vorgänge, die Freudenberg als Regulierungsmaßnahmen für die Menge des anorganischen Phosphor im Blut aufdecken konnte, in unserem Fall nicht bestimmend sind. Es soll dabei natürlich nicht bestritten werden, daß der Eiweiß-Phosphor des Blutes auch bei der Diphtherie zerfällt und Ester-Phosphor bildet und dieser wieder die Quelle für anorganischen Phosphor im Blut ist. Die Tatsache, daß von den drei Fraktionen der Eiweiß-Phosphor zuerst eine Steigerung erfährt, würde darauf hindeuten. Aber die von mir beobachtete starke Ausscheidung von Phosphat im Urin läßt vermuten, daß die Quelle für diesen Phosphorstrom nicht in dieser relativ geringen Eiweißmenge der Blutflüssigkeit zu suchen ist. Das wichtigste Argument dagegen ist aber

die Tatsache, daß gegen Ende der Erkrankung im Blut insgesamt mehr Phosphor enthalten ist als in gesunden Tagen.

Ohne die skizzierten Vorgänge innerhalb des Blutkreislaufs mit dem Austausch zwischen Erythrozyten und Blutflüssigkeit und dem wechselseitigen Übergang von Ester-Phosphor in anorganischen ablehnen zu wollen, muß also der Schluß gezogen werden, daß zum mindesten insgesamt mehr Phosphor aus dem Körper in das Blut übertritt als in gesunden Tagen.

Die nächste wichtige Frage ist die nach den Folgen dieser Erscheinungen. Da die Steigerung des Eiweiß-Phosphors nicht immer mit der Verschlechterung des Allgemeinbefindens parallel geht, dürfte dieser Befund für die Entwicklung des Krankheitsbildes nicht von großer Bedeutung sein. Ähnliches gilt für den Ester-Phosphor, der ja überhaupt kaum Schwankungen zeigt. Von besonderer Wichtigkeit scheint dagegen das Verhalten des anorganischen Phosphors.

Wenn wir nun die klinischen Symptome und die übrigen physiologisch-chemischen Befunde bei der Diphtherie des Hundes mit meinen Ergebnissen vergleichen, so zeigt sich, daß die Vermutung eines solchen Zusammenhangs durchaus stichhaltig ist: Je mehr das Krankheitsbild sich entwickelt, um so höher steigt das anorganische Phosphat, um so stärker dyspnoisch werden die Tiere und in guter Übereinstimmung damit sinkt in gleichem Maß die Menge der Gesamtkohlensäure im Blut außerordentlich ab. Man findet gewöhnlich sub finem nur noch 40—45 % der Menge an Kohlensäure, die beim gesunden Tier im venösen ungestauten Blut anzutreffen ist. Es kann keinem Zweifel unterliegen, daß wir in diesem Befund ein außerordentlich wichtiges Merkmal für die Di.-Vergiftung des Hundes haben, das die Schwere des Krankheitsbildes zum mindesten mitbedingt. Interessanterweise ist auch beim Addison eine Acidosis bekannt.

Die Verminderung der Kohlensäure im venösen Blut kann nun zwei Ursachen haben: Entweder die Zellen produzieren weniger Kohlensäure, weil ihre Oxydationsfähigkeit gelitten hat, oder sie können ihren Sauerstoff nicht an das Blut abgeben, weil dessen Alkalireserve verringert ist. Offensichtlich ist nun hier das Letztere der Fall und der Anstieg des anorganischen Phosphors ist eine der Ursachen für diesen Vorgang. Freilich muß hinzugefügt werden, daß das Phosphat-Ion nicht allein an dieser Acidosis schuld ist. Einen recht wichtigen Anteil hat nach der Untersuchung von *Polack* auch die Milchsäure, die ebenfalls regelmäßig und stark im Laufe der experimentellen Hunde-Diphtherie ansteigt. Es muß ferner ohne weiteres zugegeben werden, daß mit der rein acidotischen Wirkung die Folgen der Störung im Phosphathaushalt sicher nicht erschöpft sein werden.

Wenn wir zu dem eingangs gestellten Problem über die Zusammenhänge zwischen Diphtherie und Phosphorstoffwechsel Stellung nehmen, so ist noch kurz auf folgendes hinzuweisen:

Klinische und physiologisch-chemische Beobachtungen lassen es als sehr wahrscheinlich erscheinen, daß bei der Diphtherie eine Nebennierenrinden-Insuffizienz vorhanden ist (Bamberger und Mitarbeiter, Bernhard, Herbrandt und Thaddea). Andererseits wird dem Nebennierenrinden-Hormon eine wichtige Rolle im Phosphorhaushalt zugewiesen. So fanden *Stuber*, *Lang*, *Harrop* und andere nach Nebennieren-Exstirpation ein Ansteigen des anorganischen Phosphors im Blut. *Lang* fand außerdem, das Phosphagen bei nebennierenlosen Tieren erniedrigt war, während Eiweißphosphor unverändert blieb. Daß hier tatsächlich ein Einfluß der Nebennierenrinde anzunehmen ist, konnten *Zwemer* und *Sullivan* feststellen, die durch Verabreichung von Nebennierenrinden-Extrakt in diesen Fällen eine Senkung des anorganischen Phosphors im Blut beobachteten. *Harrop* fand auch bei normalen Tieren eine solche Senkung durch Cortin.

Noch eine weitere Stütze für unsere Annahme, daß die Nebennierenrinde hier eine Rolle spielt, ist das Absinken der Kohlensäure. Man weiß, daß bei Addison die Kohlensäure-Kapazität des Blutes absinkt, zugleich vermindern sich Chlor und die Basen-Äquivalente im Blut, während Rest-N. und Harnstoff ansteigen. Ein Bild, das wir fast übereinstimmend auch bei der Diphtherie finden.

Daß die eingangs erwähnten Zusammenhänge zwischen Phosphorstoffwechsel und Muskelarbeit tatsächlich Berechtigung haben, erkennen wir auch aus den Untersuchungen von *Viale*, der das Cortin geradezu als Katalysator des Kohlehydrat-Stoffwechsels bezeichnet. Ferner kann Muskelpreßstoff von ermüdeten nebennierenlosen Ratten bei anderen nebennierenlosen Tieren, die keine Arbeit geleistet haben, zu schweren Erschlaffungszuständen führen, während er bei gesunden Tieren keine Wirkung hat (Erni). Außerdem konnte bei nebennierenlosen Tieren von *Harrop* und von *Stuber* eine Änderung im Phosphorhaushalt des Muskels beobachtet werden. Allerdings sind die Ergebnisse der Literatur noch nicht übereinstimmend. So konnten *Lundsgard* und *Wilson* diese Befunde von *Harrop* und *Stuber* an der Katze nicht bestätigen.

Auf Grund meiner Ergebnisse darf man jedenfalls von Bilanzversuchen und noch mehr von Phosphorstoffwechseluntersuchungen am Muskel der diphtheriekranken Tiere neue wichtige Ergebnisse erwarten.

Zusammenfassung.

Es wurde der Einfluß experimenteller Diphtherie-Vergiftung auf den Phosphorhaushalt untersucht. Zu diesem Zweck wurde der Gehalt des Blutes an anorganischem, verestertem und an Eiweißphosphor bei Meerschweinchen und Hunden studiert.

Es wurde festgestellt, daß bei der experimentellen Meerschweinchendiphtherie der Gehalt des Blutes an Gesamtphosphor stark ansteigt, von den einzelnen Fraktionen ist vor allem ein Anstieg des anorganischen Phosphors festzustellen.

Bei der experimentellen Diphtherie des Hundes wurde das Verhalten des Blutphosphors im Laufe der Vergiftung studiert. Zu Beginn, solange die klinischen Erscheinungen noch gering sind, ist nur eine leichte Steigerung des Eiweißphorphor zu beobachten, im letzten Stadium ist der Eiweißphorphor zwar ebenfalls erhöht, den stärksten Ausschlag zeigt jedoch der anorganische Phosphor, der Werte bis zum Fünffachen der Norm annehmen kann. Der Esterphosphor zeigt keine wesentlichen Schwankungen.

Die Herkunft des anorganischen Phosphors aus Eiweißphosphor bzw. Esterphosphor im Blut nach der Theorie von Freudenberg wird diskutiert und als möglich angesehen. Jedoch kann diese Ursache weder die Zunahme des Gesamtphosphors, noch den starken Anstieg des Phosphat-Ions im Laufe der Erkrankung völlig erklären. Es ist daher noch eine andere Quelle für diese Steigerung anzunehmen; sie könnte möglicherweise im Zerfall von Phosphorverbindungen in den Körperzellen und einer Ausschwemmung in die Blutbahn bestehen.

Bei gesunden Tieren ist sowohl beim Meerschweinchen wie beim Hund eine leichte Schwankung in den Phosphatwerten festzustellen, sie ist aber im Gegensatz zu den Verhältnissen bei der Diphtherie nur von geringem Ausmaß und das Verhältnis der 3 Fraktionen zueinander ändert sich nur wenig.

Die Erhöhung des Gehalts an anorganischem Phosphat bedingt neben der Steigerung der Milchsäure im Blut eine Verringerung der Alkalireserve, die zu einem Absinken der Gesamtkohlensäure um mehr als die Hälfte und damit zu einer schweren Dyspnoe führt.

Zum Schluß möchte ich Herrn Dr. Bamberger für die freundliche Überlassung des Themas und die wertvollen Anregungen meinen verbindlichsten Dank aussprechen.

Meerschweine.

Tabelle 1

Datum	Gewicht Gramm	Toxinmenge	Stunden nüchtern	† nach Stunden Vergiftung	A Mg/100 Anorg. P.	A Gesamte Säurelös. P.	A „Ester" P.	A „Eiweiß" P.	A Gesamt P.	B in % des Ges. P. Anorg. P.	B „Ester" P.	B „Eiweiß" P.		
16.11.36	510		—		2.41	24.40	21.99	4.43	28.83	8.27	76.36	15.37		Normal ♀
18.11.36	563		—		2.78	23.01	20.23	6.29	28.29	9.85	71.44	18.71		„ „
23.11.36	670		—		3.20	22.93	19.73	5.21	28.14	11.48	70.01	18.51		„ „
24.11 36	485		14		4.22	29.38	25.16	8.43	37.81	11.17	66.53	22.30		„ „
25.11.36	470		14		4.35	29.38	25.03	8.30	37.67	11.53	66.45	22.02		„ „
27.11.36	670		—		4.24	29.38	25.14	8.70	38.08	10.99	66.49	22.70		„ „
9.12.36	495		14		5.92	29.38	23.46	8.30	37.67	15.72	62.24	22.04		„ „
14.12.36	630		14		5.63	29.38	23.75	8.70	38.08	14.63	62.67	22.70	Schwanger	„ „
28.12.36	335		24		2.37	23.01	20.64	8.28	31.28	13.69	60.08	26.43		„ „
28.12.36	400		24		4.89	29.38	24.49	7.61	36.99	13.26	66.04	20.61		„ „
Normal					4.00	26.93	22.86	7.43	34.28	12.06	66.84	21.14	**Durchschnitt**	

Tabelle 2

					A					B				
9.1.37	499	7.5	15	44½	6.32	46.02	39.70	10.28	56.30	11.22	70.53	18.25		Di ♂
11.1.37	620	9.3	14½	45	11.34	45.86	34.52	15.61	61.47	18.44	56.16	25.40		„ „
12.1.37	598	9.0	14½	45½	11.91	46.84	34.93	15.45	61.29	17.53	57.65	24.82		„ „
13.1.37	635	9.5	14½	43½	7.51	33.62	26.11	13.71	47.33	15.87	55.16	28.97		„ ♀
14.1.37	586	8.8	18½	48½	13.22	44.06	30.84	23.67	67.73	19.52	45.54	34.94		„ „
15.1.37	677	10.2	—	30	10.45	48.96	38.51	18.23	67.18	16.54	56.34	27.12		„ ♂
18.1.37	433	6.5	15	45	12.40	47.00	34.60	18.55	65.55	18.92	52.82	28.30		„ „
18.1.37	516	7.7	20	50	7.67	40.47	32.80	18.28	58.75	14.41	53.12	32.47		„ „
20.1.37	593	8.9	17	42	12.24	44.55	32.31	17.46	62.02	19.71	52.15	28.14		„ „
23.1.37	567	8.5	17	49½	12.24	47.33	35.09	18.77	66.09	18.52	53.08	28.40		„ „
23.1.37	621	9.3	20½	53	12.57	47.73	32.16	19.19	63.92	19.80	50.08	30.12		„ „
Diphtherie					10.72	44.50	33.78	17.11	61.60	17.40	54.78	27.90	**Durchschnitt**	
12.12.36	300		14		5.55	39.17	33.62	9.79	48.96	11.43	68.49	20.08		Normal ♀
21.12.36	573		14½		6.49	42.76	36.27	10.55	53.31	12.15	68.07	19.78		„ ♂
19.12.36	533		14		5.63	37.71	32.08	11.39	49.10	11.48	65.33	23.19		Pneumonie ♂
19.12.36	533		17		9.22	47.49	38.27	12.62	60.11	15.18	63.97	20.85	Schwang.	Normal ♀

Hunde.

Tabelle 4

Pienchen ♀

Datum	A Anorg. P. Mg/100	Gesamte Säurelös. P.	„Ester" P.	„Eiweiß" P.	Gesamt P.	B Anorg. P. in % des Ges. P.	„Ester" P.	„Eiweiß" P.	
18.12.36	5.25	43.25	38.00	9.79	53.04	9.83	71.70	18.47	von d. Vena Saphena — Normal
8. 1.37	5.71	38.52	32.81	17.24	55.76	10.31	58.80	30.89	„ „ „ „ — „
18. 1.37	4.24	35.26	31.02	9.62	44.88	9.68	68.93	21.38	„ „ „ „ — „
	5.07	39.01	33.94	12.22	51.23	9.94	66.44	23.58	**Durchschnitt**
29. 1.37	3.59	29.54	25.95	24.68	54.22	6.30	48.40	45.30	von d. V. Saphena nach 20 Stunden Diphtherie
30. 1.37	9.43	47.17	37.74	26.41	73.58	12.84	51.28	35.88	„ „ „ Femoralis „ 44 „ „
	13.79	50.99	37.20	31.70	82.69	16.73	44.91	38.36	„ „ „ „ „ 48 „ „
	13.95	48.47	34.52	30.68	79.15	17.47	43.88	38.65	„ „ Herzen „ 52 „ „

Tabelle 5

Teddy ♂

Datum	A					B			
12. 1.37	2.87	24.11	21.24	9.62	33.73	8.58	62.84	28.58	von d. Vena Saphena — Normal
14. 1.37	5.62	35.09	29.47	17.97	53.06	8.72	59.29	31.99	„ „ „ „ — „
20. 1.37	3.99	27.91	23.92	12.16	40.07	9.84	59.93	30.23	„ „ „ „ — „
	4.16	29.04	24.88	13.92	42.29	9.05	60.69	30.26	**Durchschnitt**
2. 2.37	3.59	23.42	19.83	20.37	43.79	8.12	45.35	46.53	von d.V. Saphena nach 20½ Stunden Diphtherie
3. 2.37	7.71	45.53	37.92	20.56	66.09	10.15	58.74	31.11	„ „ „ „ „ 43½ „ „
	9.34	49.04	39.70	20.59	69.63	13.87	56.19	29.94	„ „ „ „ „ 47½ „ „
	9.55	51.07	41.52	18.29	69.36	14.70	58.00	27.30	„ „ „ „ „ 52 „ „
	15.75	54.18	38.43	28.78	82.96	19.03	46.25	34.72	„ „ Brusthöhle „ 54½ „ „

Tabelle 6

Senta ♀

Datum	A					B			
8. 1.37	3.11	25.04	21.93	16.11	41.15	9.97	50.88	39.15	von d. Vena Saphena — Normal
18. 1.37	3.84	20.90	17.06	15.55	36.45	8.85	51.81	39.34	„ „ „ „ — „
26. 1.37	3.26	28.23	24.97	16.64	44.88	7.25	55.49	37.26	„ „ „ „ — „
	3.40	24.72	21.32	16.10	40.83	8.69	52.73	38.58	**Durchschnitt**
5. 2.37	4.65	27.17	22.52	17.43	44.61	10.41	50.52	39.07	von d.V.Saphena nach 23 Stunden Diphtherie
6. 2.37	17.14	51.73	34.59	34.33	86.36	19.88	40.01	40.12	„ „ Herzen „ 45½ „ „

Tabelle 7

Hektor ♂

Datum	A Anorg. P.	A Gesamte Säurelös. P.	A „Ester" P.	A „Eiweiß" P.	A Gesamt P.	B Anorg. P.	B „Ester" P.	B „Eiweiß" P.		
	Mg/100					in % des Ges. P.				
12. 1.37	3.59	27.25	23.66	14.63	41.89	6.95	58.10	34.95	von d. Vena Saphena	Normal
14. 1.37	4.08	30.19	26.11	17.42	47.62	8.57	54.84	36.59	„ „ „ „	„
20. 1.37	4.82	38.03	33.21	22.09	60.11	8.03	55.24	36.73	„ „ „ „	„
	4.16	31.82	27.66	18.05	49.87	7.85	56.06	36.09	**Durchschnitt**	
8. 2.37	3.59	28.34	24.75	20.75	49.09	7.35	50.14	42.51	von d. V. Saphena nach 21	Stunden Diphtherie
9. 2.37	6.45	41.94	35.49	25.52	67.47	9.62	52.51	37.87	„ „ „ „ „ $44^1/_2$	„ „
	7.43	51.41	43.98	27.51	78.92	10.65	53.28	36.07	„ „ „ „ „ 50	„ „
	12.49	47.17	34.68	25.60	72.76	17.20	47.59	35.21	„ „ „ „ „ 56	„ „
10. 2.37	17.22	58.10	40.88	24.32	82.42	20.89	49.62	29.49	„ „ Herzen „ 68	„ „

Tabelle 8

Darius ♂

Datum	A Anorg. P.	A Gesamte Säurelös. P.	A „Ester" P.	A „Eiweiß" P.	A Gesamt P.	B Anorg. P.	B „Ester" P.	B „Eiweiß" P.		
12. 2.37	3.75	33.95	30.20	21.81	55.76	6.73	54.11	39.16	von d. Vena Saphena	Normal
13. 2.37	3.99	33.13	29.14	23.71	56.85	7.01	51.11	41.88	„ „ „ „	„
15. 2.37	4.49	33.78	29.29	26.60	60.38	7.43	48.27	44.30	„ „ „ „	„
	4.08	33.62	29.54	24.04	57.66	7.06	51.16	41.78	**Durchschnitt**	
16. 2.37	4 08	29.38	25.30	23.66	53.04	7.70	47.73	44.57	von d. V. Saphena nach 17	Stunden Diphtherie
17. 2.37	10.85	45.53	34.68	25.46	70.99	15.29	48.84	35.87	„ „ „ „ „ 40	„ „
	14.69	48.63	33.94	35.35	73.98	19.85	45.87	34.28	„ „ „ Femoralis „ 46	„ „
	17.67	53.53	35.86	35.96	89.49	19.63	39.85	40.52	„ „ Herzen „ $47^1/_2$	„ „

Tabelle 9

Datum	Mg/100 Anorg. P.	Mg/100 „Ester" P.	Mg/100 „Eiweiß" P.	Mg/100 Gesamt P.	in % des Ges. P. Anorg. P.	in % des Ges. P. „Ester" P.	in % des Ges. P. „Eiweiß" P.	Unterschiede zwischen einzelne Analysen
12. 2 37								**Darius ♂**
13. 2.37	+ 0.24	− 1.06	+ 1.90	+ 1.09	+ 0.28	− 3.00	+ 2.72	Normal
15. 2.37	+ 0.50	+ 0 15	+ 2 89	− 3.53	+ 0.42	− 2.84	+ 2.42	„
16. 2.37	+ 0.41	− 3.99	− 2.94	7.34	+ 0.27	− 0.54	+ 0.27	Di. nach 17 Stunden
17. 2.37	+ 6.78	+ 9.38	+ 1.80	+17.95	+ 7.59	+ 1.11	− 8.70	„ „ 40 „
	+ 3.84	− 0.74	− 0.11	+ 2.99	+ 4.56	− 2.97	− 1.59	„ „ 46 „
	+ 2.98	+ 1.92	+10.61	+15.51	− 0.22	− 6.02	+ 6.24	„ „ 47½ „
12. 1.37								**Hector ♂**
14. 1.37	+ 0.49	+ 2.45	+ 2.79	+ 5.73	+ 1.62	− 3.25	+ 1.64	Normal
20. 1.37	+ 0.74	+ 7.10	+ 4.67	+12.47	− 0.54	+ 0.39	+ 0.14	„
8. 2.37	− 1.23	− 8.46	− 1.34	−11.02	− 0.68	− 5.10	+ 5.78	Di. nach 21 Stunden
9. 2.37	+ 2.86	+ 10.74	+ 4.77	+18.38	+ 2.27	+ 2.37	− 4.64	„ „ 44½ „
	+ 0.98	+ 8.51	+ 1.99	+11.45	+ 1.03	+ 0.77	− 1.80	„ „ 50 „
	+ 5.06	− 9.30	− 1.91	− 6.16	+ 6.55	− 5.69	− 0.86	„ „ 56 „
10. 2.37	+ 4.73	+ 6.20	− 1.28	+ 9.66	+ 3.69	+ 2.03	− 5.72	„ „ 68 „
8. 1.37								**Senta ♀**
18. 1.37	+ 0.73	− 4.87	− 0.56	− 4.20	+ 1.12	+ 0.93	+ 0.19	Normal
26. 1.37	− 0.58	+ 7.91	+ 1.05	+ 8.43	− 1.60	+ 3.68	2.08	„
5. 2.37	+ 1.39	− 2.45	+ 0.79	− 0.27	+ 3.16	− 4.97	+ 1.81	Di. nach 23 Stunden
6. 2.37	+12.49	+12.07	+17.20	+41.75	+ 9.47	−10.52	+ 1.05	„ „ 45½ „

Tabelle 9 (Fortsetzung)

Datum	Mg/100 Anorg. P.	„Ester" P.	„Eiweiß" P.	Gesamt P.	in % des Ges. P. Anorg. P.	„Ester" P.	„Eiweiß" P.	Unterschiede zwischen einzelne Analysen
12. 1.37								**Teddy ♂**
14. 1.37	+ 2.75	+ 8.23	+ 8.35	+19.33	+ 0.14	− 3.55	+ 3.41	Normal
20. 1.37	− 1.63	− 5.55	− 5.81	−12.99	+ 1.12	+ 0.64	− 1.76	„
2. 2.37	− 0.40	− 4.09	+ 8.21	+ 3.72	− 1.72	−14.58	+16.30	Di. nach 20½ Stunden
3. 2.37	+ 4.12	+18.09	+ 0.19	+22.30	+ 2.03	+13.39	−15.42	„ „ 43½ „
	+ 1.63	+ 1.88	+ 0.03	+ 3.54	+ 3.72	− 2.55	− 1.17	„ „ 47½ „
	+ 0.21	+ 1.82	− 2.30	− 0.27	+ 0.83	+ 1.81	− 2.64	„ „ 52 „
	+ 6.20	− 3.09	+10.49	+13.60	+ 4.33	−11.75	+ 7.42	„ „ 54½ „
18.12.36								**Pienchen ♀**
8. 1.37	+ 0.46	− 5.19	+ 7.45	+ 2.72	+ 0.48	−12.90	+12.42	Normal
18. 1.37	− 1.47	− 1.79	− 7.62	−10.88	− 0.63	+10.13	− 9.51	„
29. 1.37	− 0.65	− 5.07	+15.06	+ 9.34	− 3.38	−20.53	+23.92	Di. nach 20 Stunden
30. 1.37	+ 5.84	+11.79	+ 1.73	+19.36	+ 6.54	+ 2.88	− 9.42	„ „ 44 „
	+ 4.36	− 0.54	+ 5.29	+ 9.11	+ 3.89	− 6.37	+ 2.48	„ „ 48 „
	+ 0.16	− 2.68	− 1.02	− 3.54	+ 0.74	− 1.03	+ 0.29	„ „ 52 „
5. 3.37								**Flatus ♂**
6. 3.37	+ 0.49	+ 6.04	+ 3.26	+ 9.79	− 0.02	+ 1.06	− 1.04	Normal
8. 3.37	− 0.09	+ 1.55	− 0.92	+ 0.55	− 0.17	+ 1.93	− 1.74	„ 48 Stunden nüchtern
9. 3.37	+ 0.48	− 4.00	+ 2.06	− 1.36	+ 1.01	− 4.93	+ 3.92	„ 72 „ „

Tabelle 10

Flatus ♂

Datum	A Mg/100 Anorg. P.	Gesamte Säurelös. P.	„Ester" P.	„Eiweiß" P.	Gesamt P.	B in % des Ges. P. Anorg. P.	„Ester" P.	„Eiweiß" P.	
5. 3.37	2.86	33.29	30.44	22.47	55.76	5.12	54.54	40.34	Normal
6. 3.37	3.35	39.82	36.48	25.73	65.55	5.10	55.60	39.30	„
8. 3.37	3.26	41.29	38.03	24.81	66.10	4.93	57.53	37.54	„ 48 Stunden nüchtern
9. 3.37	3.84	37.86	34.03	26.87	64.74	5.94	52.60	41.46	„ 72 „ „

Literatur.

Bamberger, Ph., und *Wendt:, L.:* Klin. Wchschr. 1934, Nr. 24, S. 846.
Bamberger, Ph., und *Zell, W.:* Z. f. Kinderheilk. 1936, Nr. 58.
Bamberger, Ph., und *Never, H. E.:* Z. f. Kinderheilk. 1936, Nr. 58.
Bernhardt, Prof. *H.:* Deutsche Med. Wchschr. Nr. 28, 1936.
Erni: Z. Biol. Nr. 28, S. 315, 1923.
Harrop u. a.: J. of exper. Med. Nr. 58, S. 17—38, 1933.
Herbrandt, Dr. *W.:* Dtsch. Med. Wchschr. Nr. 28, 1936.
Lang: Pflügers Arch. Nr. 229, S. 60—85, 1931.
Pollack u. Mitarb.: Am. Il. Physiol. 110/117, 1934.
Stuber und *Lang:* Verh. Dtsch. Ges. inn. Med. 417—419, 1931.
Thaddea, Dr. *S.:* Klin. Wochenschr. Nr. 36, 1935.
Thaddea, Dr. *S.:* Dtsch. Med. Wchschr. Nr. 28, 1936.
Viale: Rass. med. Nr. 13, S. 53—68, 1933.

Lebenslauf.

Am 16. April 1910 wurde ich, *Harry Kassop*, in New York City, USA., geboren. Ich bin U.S.A.-Staatsangehöriger. Von 1916 bis 1924 besuchte ich die Elementary Public School und von 1924 bis 1928 die William H, Seward High School in New York City. Von September 1928 bis Juni 1932 studierte ich Naturwissenschaft an der New York University. Im November 1932 begann ich mein Medizinstudium in Deutschland, und zwar von W./S. 1932—33 bis S./S. 1935 an der Christian-Albrecht-Universität zu Kiel und das W./S. 1935—36 an der Medizinischen Akademie in Düsseldorf. Im September 1933 bestand ich das kleine Latinum in Lübeck. Seit dem S./S. 1936 studiere ich in Hamburg und gedenke hier auch die Abschlußprüfung zu machen. Im Mai 1935 bestand ich die ärztliche Vorprüfung in Kiel.